

○杉原 光¹¹小野薬品工業

塩基性薬物は小腸領域の pH で溶解度が低下するため、塩を選択することがある。しかし、塩によって達成される過飽和溶解度は一時的であり、吸収性に与えるインパクトを評価するには速度論的な評価が必要である。本研究では、市販薬のパゾパニブ塩酸塩のアモルファス溶解度を算出すると共に、消化管内 pH 変化を模した溶解試験によって過飽和溶解度の維持と結晶析出抑制剤である HPMC の効果を検討した。各種 pH におけるアモルファス溶解度は結晶溶解度に比べて 600 倍程度高く、塩による過飽和効果が高いことがわかった。溶解試験では HPMC を添加することで過飽和濃度が延長し、顕微鏡観察によって HPMC が化合物結晶の析出を妨げていることが確認できた。アモルファス溶解度以上では化合物のアモルファス析出物からなるナノ粒子を検出し、その表面に HPMC が付着することで過飽和溶解度が持続することが示唆された。また、投与量がアモルファス溶解度以下となる場合はナノ粒子の析出は認めなかったが、過飽和溶解度は同様に維持され、溶液からの結晶析出を HPMC が妨げていることが示唆された。加えて、HPMC 比率の増大に伴ってアモルファス溶解度の維持時間が延長したことから、結晶析出抑制とアモルファス粒子の安定化が期待できる HPMC を処方中に添加することで吸収性の向上が期待できることが明らかとなった。